

Informacije o stabilnosti onkoloških zdravil: vloga bolnišničnega farmacevta

Monika Sonc

Na splošno proizvajalci zagotavljajo minimalno količino informacij o stabilnosti in kompatibilnosti. Da bi rešili vsakdanje težave z izdelavo zdravil, so ekipe bolnišničnih farmacevtov izvedle številne stabilnostne študije.

Na stabilnost farmacevtskih pripravkov lahko vplivajo številni dejavniki – topilo (učinek koncentracije kloridnih ionov, pH), svetloba, temperatura, koncentracija in vsebnik. Upoštevati jih je treba, ko ugotavljamo rok uporabe zdravila v dnevni praksi. Vsi pripravki (injekcije, infuzije) morajo obdržati svoje fizikalno-kemične lastnosti od začetka priprave do konca aplikacije bolniku.

Na splošno proizvajalci zagotavljajo minimalno količino informacij o stabilnosti. Navedeni podatki so običajno krajši od dejanskega stanja (npr. 4 ure za infuzijo docetaksela) ali pa ne rešujejo praktičnih težav (vezani so na posebna topila, nove vsebnike, majhne ali velike koncentracije itd.). Zato je farmacevtova odgovornost, da pridobi in interpretira stabilnostne in kompatibilnostne podatke ali pa potrebne študije izvede v bolnišnični lekarni.

Stabilnost citotoksičnih zdravil

Za študij stabilnosti citotoksičnih zdravil je veliko razlogov.

Podaljšanje roka uporabe. Zelo kratka obdobja stabilnosti ne pustijo dovolj časa za pripravo, transport in aplikacijo zdravila. Proizvajalec npr. zatrjuje, da je stabilnost docetaksela 4 ure. Dve študiji pa sta dokazali, da je ta učinkovina stabilna vsaj 1 mesec (1, 2).

Priprava terapije za vikend oz. za določen cikel terapije. V hematologiji kemoterapija pogosto poteka od 5 do 7 dni. Pri zdravljenju akutne mieloblastne levkemije je v protokolih citarabin od 4 do 7 dni v kombinaciji z antraciklinom (npr. daunorubicinom ali idarubicinom). Izkazalo se je, da je citarabin dovolj dolgo stabilen (29 dni) za pripravo celotnega cikla terapije³. Druge publikacije pa dopuščajo tudi vnaprejšnjo pripravo antraciklinov (4, 5). Številne infuzije so se pokazale za dovolj stabilne, da bi jih lahko pripravili vnaprej, za čez vikend. Nepopolni seznam vključuje karboplatin, cisplatin, ciklofosfamid, etopozid fosfat, fluorouracil, gemcitabin, ifosfamid, mitoksantron, oksaliplatin in vinka alkaloida (6–15).

Stabilnost pediatričnih pripravkov. Le nekatere farmacevtske oblike so primerne za otroke. Izdelane so bile stabilnostne študije za raztopine ali suspenzije ciklofosfamida, etopozida, tiogvanina, busulfana, klorambucila in melfalana (16). Kapsule merkaptopurina, pripravljene v lekarni, so se pokazale za stabilne do 1 leta (17).

Večje udobje bolnikov. Najbolj znan primer je stara shema VAD, ki je kombinirala vinkristin 0,4 mg/dan z doksorubicinom

9 mg/m²/dan kot kontinuirana IV za 4 dni. Ta shema se je običajno uporabljala za zdravljenje multiplegga mieloma. Bolnik je tako zaradi dveh kontinuiranih infuzij na dan moral ostati v bolnišnici. Da bi se temu izognili, so izvedli študije, ki so dokazale stabilnost mešanice (vinkristin, doksorubicin z natrijevim kloridom) in omogočile aplikacijo v ambulantah (ni potrebna hospitalizacija) (18–20). Danes se shema VAD redkeje uporablja, vendar so stabilnostne študije bistveno izboljšale kakovost življenja bolnikov.

Lažja aplikacija zdravila na oddelku. Znanje, da so mešanice, kot sta ciklofosfamid in mesna (21) ali citotoksična in antiemetična zdravila (22), stabilne, olajša aplikacijo zdravila tako sestram kot bolnikom.

Varčevanje denarja. Zadnji primer je bila študija stabilnosti bortezomiba. Bortezomib se dobi v liofilizirani obliki v 3,5-miligramskih vialah (Velcade), odmerek pa je 1,4 mg/m². Za bolnika s telesno površino 1,8 m² bi bil odmerek 2,5 mg. Iz tega sledi, da zavržemo 1 mg bortezomiba. Če 3,5-miligramska viala stane 1200 evrov, zavržemo 340 evrov. Poleg tega nevrotoksičnost zdravnika pogosto prisili, da zmanjša odmerek na 1 mg/m² oz. 0,7 mg/m², kar pomeni še večje zapravljanje denarja. Nedavne študije so pokazale, da je raztopina v viali stabilna še vsaj 1 teden, kar dopušča znatno zmanjšanje stroškov (23–25).

Vnaprejšnja priprava standardiziranih pripravkov. Danes poteka standardizacija kemoterapije. Upoštevati pa je treba, da morajo biti raztopine, ki jih vnaprej pripravimo, stabilne od 2 do 3 mesece. Infuzija karboplatina naj bi bila tako po nekaterih podatkih stabilna do 84 dni (26).

Shranjevanje monoklonskih protiteles pri sobni temperaturi za krajše obdobje. Ta informacija bi lahko bila koristna za farmacevte s komorami LAF, kjer bi pri sobni temperaturi shranjevali delno uporabljene (odprte) viale. Študije biološke stabilnosti je težko narediti. Glede na smernico Q5C Mednarodne konference o harmonizaciji (International Conference on Harmonisation, ICH), bi ovrednotenje stabilnosti teh učinkovin zahtevalo kompleksno analitično metodologijo. Zato se pri bolnišničnih farmacevtih najde le nekaj člankov o tej temi. Nedavna preliminarne študija (27) je pokazala, da se razredčene raztopine bevacizumaba in cetuximaba lahko shranjujejo pri sobni temperaturi tudi po več dni, brez pomembnega tveganja za precipitacijo.

Stabilnost zdravil, ki jih pogosto kombiniramo s kemoterapijo

Antiemetična terapija. Različne študije so ovrednotile dolgo-ročno stabilnost antiemetikov, kar bi omogočilo vnaprejšnjo pripravo in shranjevanje v hladilniku ali zamrzovalniku. To so

dokazali za metoklopramid, alizaprid, ondansetron in tropisetron (28–30). Neka druga študija je pokazala, da je možno kombinirati ondansetron, deksametazon in lorazepam (31).

Adjuvantna terapija. Študije so dokazale dovolj veliko stabilnost mesne (32), deksrazoksana (33, 34) in natrijevega folinata (35).

Protimikrobna zdravila. Opravljene so bile študije dolgoročne stabilnosti vorikonazola (36) in aciklovira (37).

Zdravljenje bolečine. Izpeljane so bile številne študije z morfinijevim kloridom ali sulfatom, samo učinkovino ali v kombinaciji z več zdravili (38).

Dostopni podatki o stabilnosti in kompatibilnosti

Veliko študij o stabilnosti zdravil je objavljenih v specializiranih revijah (glej reference). Ti podatki so zbrani tudi v specializiranih podatkovnih bazah, kjer lahko uporabnik najde informacije o učinku različnih dejavnikov (topila, vsebnika, svetlobe, temperature, koncentracije, pH, filtrov) na neko učinkovino (38–40).

Evropska podatkovna baza STABILIS, ki je prosto dostopna na internetni strani INFOSTAB (www.infostab.com), vsebuje 375 zdravil za parenteralno aplikacijo, vključno s 63 citotoksičnimi zdravili. Uporabniku priskrbi informacije o stabilnosti zdravil v topilih/mešanica zdravil, informacije o inkompatibilnosti in informacije o dejavnikih, ki vplivajo na stabilnost. Načrtovana je posebej za dnevno prakso bolnišničnih farmacevtov v onkologiji. Objavljena je v 24 jezikih in za lažjo komunikacijo uporablja piktograme (primer piktograma iz baze STABILIS, monografija doksorubicina: 5. vrstica – vidna je 0,04 mg/mL raztopina doksorubicina, razredčena v NaCl (zeleni trikotnik) ali 5-odstotni glukozi (rdeči pravokotnik) v PVC-vsebnikih, zaščitena pred svetlobo in stabilna 7 dni).

Te podatkovne baze precej pomagajo bolnišničnemu farmaceutu, vendar niso "biblije". So orodje, uporabnik pa mora imeti dovolj znanja o načrtovanju in uporabnosti stabilnostnih študij, da sprejme pravilno odločitev o njihovi uporabi.

Sklep

Stabilnostne študije bolnišničnih farmacevtov nadomeščajo informacije, ki jih objavi farmacevtska industrija (pogosto preveč restriktivne). Te študije so nam omogočile varčevanje denarja in olajšale pripravo zdravila farmaceutu, aplikacijo medicinski sestri, povečale pa so tudi bolnikovo udobje.

Viri

- Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefin containers. *Pharm World Sci.* 1999; 21: 137–41.
- Walker SE, Charbonneau F, Law S. Stability of Docetaxel Solution after Dilution in Ethanol and Storage in Vials and after Dilution in Normal Saline and Storage in Bags. *Can J Hosp Pharm.* 2007; 60(4): 231–7.
- Van Gansbecke B. Study of interactions between PVC bags for continuous infusion and a dilute solution of cytarabine. *J Pharm Clin.* 1989; 8: 96–9.
- Wood MJ, Irwin WJ, Scott DK. Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags. *J Clin Pharm Ther.* 1990; 15: 279–89.
- Beijnen JH, Rosing H, De Vries PA. Stability of anthracycline antitumour agents in infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1985; 39: 220–2.
- Diaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tajeda y Lopez-Coterilla A. Stability of carboplatin in polyvinyl chloride bags. *Am J Health Syst Pharm.* 1998; 55: 602–4.
- Pujol Cubells M, Prat Aixela J, Girona Brumos V, et al. Stability of cisplatin in sodium chloride 0,9% intravenous solution related to the container's material. *Pharm World Sci.* 1993; 15: 34–6.
- Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, et al. Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1992; 46: 111–6.
- Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of etoposide phosphate solutions. *J Am Pharm Assoc.* 1999; 39: 146–50.
- Martel P, Petit I, Pinguet F, et al. Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs. *J Pharm Biomed Anal.* 1996; 14: 395–9.
- Xu QA, Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions. *J Am Pharm Assoc.* 1999; 39: 509–13.
- Dine T, Lebegue S, Benaji B, et al. Stability and compatibility studies of four cytostatic agents (fluorouracil, dacarbazine, cyclophosphamide and ifosfamide) with PVC infusion bags. *Pharm Sci Communications.* 1994; 4: 97–101.
- Lecompte D, Bousselet M, Magnan J. Stability of mitoxantrone (Novantrone*) after dilution in PVC infusions. *J Pharm Clin.* 1990; 9: 159–65.
- Andre A, Cisternino S, Roy AL, et al. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64,18: 1950–4.
- Beijnen JH, Vendrig DEMM, Underberg WJM. Stability of vinca alkaloid anticancer drugs in three commonly used infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1989; 43: 84–7.
- Trissel's Stability of Compounded Formulations, 3rd Edition.
- Gambier V, Vigneron J, Menetre S, et al. Stability of 6-mercaptopurine in capsules for paediatric patients using a capillary electrophoresis assay. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2006; 12(1): 13–5.
- Beijnen JH, Neef C, Meuwissen OJAT, et al. Stability of intravenous admixtures of doxorubicin and vincristine. *Am J Hosp Pharm.* 1986; 43: 3022–7.
- Nyhammar EK, Johansson SC, Seiving BE. Stability of doxorubicin and vincristine sulfate in two portable infusion-pump reservoirs. *Am J Health Syst Pharm.* 1996; 53: 1171–3.
- Trittler R. Stability of intravenous admixtures of doxorubicin and vincristine confirmed by LC-MS. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2006; 12(1): 10–2.
- Menard C, Bourguignon C, Schlatter J, Vermerie N. Stability of cyclophosphamide and mesna admixtures in polyethylene infusion bags. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(12): 1789–92.
- Mayron D, Gennaro AR. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride with selected drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 875–81.
- Andre P, Cisternino S, Chiadmi F, et al. Stability of bortezomib 1 mg/mL solution in plastic syringe and glass vial. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1462–6.
- Friess D, Hguyen HC, Lipp HP. HPLC-Stabilitätsuntersuchungen zu rekonstituierten Bortezomib-Lösungen. *Krankenhauspharmazie.* 2005; 6: 206–10.
- Walker SE, Milliken D, Law S. Stability of Bortezomib Reconstituted with 0,9% Sodium Chloride at 4°C and Room Temperature (23°C). *Can J Hosp Pharm.* 2008; 61(1): 14–20.

26. Kaestner S, Sewell G. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate 'dose-banding'. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13: 119–26.
27. Paul M, Lahlou A, Carvalho M, et al. Thermal stability of two monoclonal antibodies: cetuximab and bevacizumab. *Eur J Oncol Pharm.* 2008; 2(1): 37.
28. Demore B, Raffy F, Commun N, et al. Etude de la stabilite de deux benzamides antiemetiques en poches PVC de chlorure de sodium 0,9% et de glucose 5% sur une periode de 5 mois. *J Pharm Clin.* 1995; 14: 178–9.
29. Blaise N, Vigneron J, Perrin A, et al. Stability of refrigerated and frozen solutions of ondansetron hydrochloride. *Eur J Hosp Pharm.* 1994; 4: 12–3.
30. Georget S, Vigneron J, Blaise N, et al. Stability of refrigerated and frozen solutions of tropisetron in either polyvinylchloride or polyolefin infusion bags. *J Clin Pharm Ther.* 1997; 22: 257–60.
31. McGuire TR, Narducci WA, Fox JL. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride, dexamethasone, and lorazepam in injectable solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 1410–4.
32. Lux M, Vigneron J, Perrin A, et al. Etude de stabilite de solutions de mesna destinees a la perfusion. *J Pharm Clin.* 1995; 14: 160–1.
33. Beijnen JH, Van Gijn R. Chemical stability of the cardioprotective agent ICRF-187 in infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1993; 47: 166–71.
34. Kaiser JD, Vigneron J, Zenier H, et al. Chemical and physical stability of dexrazoxane, diluted with Ringer's lactate solution, in polyvinyl and polyethylene containers. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2007; 13(3): 55–9.
35. Cadrobbi J, Hecq JD, Vanbeckbergen D, et al. Long-term stability of sodium folinate in dextrose 5% polyolefin bags at 4°C. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; 13: 99–103.
36. Cadrobbi J, Hecq JD, Lebrun C. Long-term stability of voriconazole 4 mg/mL in dextrose 5% polyvinyl chloride bags at 4°C. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2006; 12(3): 57–9.
37. Zhang Y, Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. Stability of aciclovir sodium 1, 7, 10 mg/mL in 5% dextrose injection and in 0,9% sodium chloride injection. *Am J Health Syst Pharm.* 1998; 55: 574–7.
38. Vigneron J, et al. STABILIS: Stability and compatibility of injectable drugs. www.infostab.com.
39. Trissel LA. Handbook on injectable drugs 14th Edition. Am Soc Health Syst Pharm.
40. King Guide to parenteral admixtures www.kingguide.com.